

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4921739号
(P4921739)

(45) 発行日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 47/02 (2006. 01)

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/70 (2006. 01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 31/192 (2006. 01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/196 (2006. 01)

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/21 (2006. 01)

A 6 1 K 31/21

請求項の数 10 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-231593 (P2005-231593)

(22) 出願日 平成17年8月10日 (2005. 8. 10)

(65) 公開番号 特開2007-45738 (P2007-45738A)

(43) 公開日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)

審査請求日 平成20年2月21日 (2008. 2. 21)

前置審査

(73) 特許権者 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(74) 代理人 100102668

弁理士 佐伯 憲生

(72) 発明者 若松 真人

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光
製薬株式会社内

(72) 発明者 佐伯 雅和

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光
製薬株式会社内

(72) 発明者 義永 隆明

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光
製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚刺激を低減した貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水酸化アルミニウムを含有してなる貼付剤における皮膚刺激改善剤であって、
当該貼付剤が製造工程中で粘着基剤に意図的に水を配合する工程がない粘着基剤であって、かつ、

当該貼付剤の粘着基剤が、熱可塑性ゴム、及び分子量が10000～60000の低分子
量ポリイソブチレンを含有し、当該低分子量ポリイソブチレンが粘着基剤全量に対して
3質量%～30質量%配合されている貼付剤である、貼付剤における皮膚刺激改善剤。

【請求項 2】

貼付剤の粘着基剤中に、さらに薬物を含有することを特徴とする請求項1に記載の皮膚
刺激改善剤。

10

【請求項 3】

上記薬物が、非ステロイド系消炎鎮痛薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、サイトカイン遮断
薬、禁煙補助薬、狭心症薬からなる群より選ばれるものである請求項2に記載の皮膚刺激
改善剤。

【請求項 4】

薬物が、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロ
フェン、フェルピナク、イブプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン、ロキソプロフ
ェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、ニコチン、ニト
ログリセリン、硝酸イソソルビドから選ばれる少なくとも1種である請求項2又は3に記

20

載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 5】

薬物が、インドメタシンである請求項 2 ~ 4 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 6】

熱可塑性ゴムが、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 7】

低分子量ポリイソブチレンの配合量が、6 質量% ~ 30 質量%である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 8】

低分子量ポリイソブチレンの配合量が、11 質量% ~ 30 質量%である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 9】

熱可塑性ゴムと低分子量ポリイソブチレンの配合比率が、60 : 40 ~ 75 : 25 である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【請求項 10】

貼付剤の粘着基剤中に含有される水酸化アルミニウムの配合量が、0.01 質量% ~ 10 質量%である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の皮膚刺激改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は貼付剤に関し、より詳しくは、貼付剤に含有される有効成分の皮膚刺激が低減された貼付剤に関する。さらに詳細には、本発明は、粘着基剤および支持体からなる貼付剤において、粘着基剤に3質量% ~ 30質量%の低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び/又は酸化チタンを含有し、実質的に水を含有しないことを特徴とする貼付剤、及びそのための皮膚刺激改善剤に関する。また、本発明は、粘着基剤中に熱可塑性ゴム及び低分子量ポリイソブチレンを含有し、実質的に水を含有しない粘着基剤及び支持体からなる貼付剤において、粘着基剤中にさらに水酸化アルミニウム及び/又は酸化チタンを含有させることを特徴とする貼付剤、及びそのための皮膚刺激剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、外用貼付剤としては、粘着性高分子に薬物を含有させ、柔軟性のある布、不織布、若しくはプラスチックフィルムなどの支持体上に直接または間接的に展着した製剤として、プaster剤、パップ剤、テープ剤等がある。

これらの外用貼付剤は、その使用にあたり貼付時の皮膚への応力の発生、剥離時の皮膚又は/及び毛の引っ張り等の物理的作用、原料に含まれる刺激成分による化学的作用、長時間貼付によるムレ、発汗等の生理的作用による発赤、カブレ等の副作用の発現が問題とされていた。その主たる原因としては、従来の外用貼付剤では貼付時の皮膚への応力の発生、剥離時の皮膚又は/及び毛の引っ張り等が皮膚表面の組織破壊を引き起こしていることが挙げられる。

一方、これらの問題を解決する手段として種々の試みがなされている。例えば、特許文献1には膏体に通気孔をあける方法が開示されている。また、特許文献2、特許文献3、及び特許文献4等にはカブレ防止あるいは皮膚刺激低減のための薬物配合が示されている。特許文献5には、基剤に特殊な処理をほどこし、皮膚刺激を低減させる方法が開示されている。また、特許文献6には吸水性高分子を添加し、ムレ、発汗等によるカブレの生理的因子の排除、及び剥離時の毛の引っ張り等によるカブレの物理的因子の排除が示されている、しかし、何れの場合においても実用性に問題(例えば、配合することで、付着性が悪くなる等)があったり、製造工程が複雑であったり、また、その効果も不十分なものである。種々の方法が試みられているにもかかわらず、実用的にはほど遠く、結局未だカブレのない理想的な外用貼付剤は出現していないのが現状である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

一方、皮膚から薬物を投与する場合、貼付剤の組成物や薬物自体によるそう痒、紅潮、発疹、疼痛、湿疹、皮膚炎等の皮膚刺激が稀に認められる場合があり、これらの改善が望まれていた。特に、消炎鎮痛薬のインドメタシンを配合する貼付剤を皮膚に貼付する場合は、種々の研究がなされてきた（特許文献 7 ～ 9 参照）。

【 0 0 0 4 】

ところで、酸化チタンは、医薬品添加剤として、コーティング剤や紫外線吸収剤として使用されてきており、無機系紫外線遮蔽剤として酸化チタンを支持体に含有させた貼付剤が報告されている（特許文献 10 参照）。また、酸化チタンには、各種外傷や皮膚疾患・症状等の治療・改善および皮膚改善等に効果があり、酸化チタンを各種基体に付着等したものを治療用品として使用することも報告されている（特許文献 11 参照）。さらに、スチレン - イソブレン - スチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、酸化チタン、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、1 - メントール、及び、インドメタシンからなる粘着剤層を間欠的に積層した貼付剤が、皮膚障害の発生を抑え、優れた粘着力を持ち、しかも高い皮膚吸収性をもたらすインドメタシン含有貼付剤であることが報告されている（特許文献 12 参照）。

また、酸化チタンなどの金属酸化物を貼付剤用のマトリックス中に含有させることにより閉塞性が向上した貼付剤が得られること（特許文献 13 参照）、酸化チタンや乾燥水酸化アルミニウムゲルなどの水難溶性架橋剤を貼付剤の含水性粘着剤層に含有させることによりフィルム状支持体にしわのない貼付剤とすることができること（特許文献 14 参照）なども報告されている。

【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】実公昭 5 8 - 5 2 2 5 1 号

【特許文献 2】特開昭 5 8 - 4 7 2 1 号

【特許文献 3】特開昭 6 0 - 5 6 9 1 1 号

【特許文献 4】特開昭 6 0 - 2 3 3 1 2 号

【特許文献 5】特公昭 5 9 - 1 9 5 2 8 号

【特許文献 6】特許第 2 6 3 2 8 3 8 号

【特許文献 7】特開平 1 0 - 1 1 4 6 4 6 号

【特許文献 8】特開平 1 0 - 1 3 0 1 4 5 号

【特許文献 9】特開 2 0 0 1 - 3 0 2 5 0 2 号

【特許文献 10】WO 0 1 / 0 6 8 0 6 1 号

【特許文献 11】特開 2 0 0 3 - 9 5 9 5 8 号

【特許文献 12】特開平 8 - 1 3 3 9 7 3 号

【特許文献 13】特開平 1 0 - 2 8 7 5 8 7 号

【特許文献 14】特開 2 0 0 3 - 9 5 9 2 9 号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

本発明は、上記した現状に鑑みて為されたものであって、カブレの発生が著しく軽減され、且つ、薬物自体の皮膚刺激の少ない外用貼付剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、実質的に水を含有しない粘着基剤中に、3 質量 % ～ 30 質量 % の低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び / 又は酸化チタンを配合することにより、カブレを軽減でき、粘着基剤に薬物を含有する場合は、薬物に依拠する皮膚刺激を著しく軽減することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、粘着基剤および支持体からなる貼付剤において、粘着基剤に 3 質量 % ～ 30 質量 % の低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び / 又は酸

化チタンを含有することを特徴とする貼付剤に関する。

さらに、本発明は、粘着基剤中にさらに薬物を含有することを特徴とし、かかる薬物がインドメタシンであることを特徴とする貼付剤に関する。

また、上記粘着基剤中に実質的に水を含有せず、さらに粘着基剤中に、熱可塑性ゴムと低分子量ポリイソブチレンを含有することを特徴とする貼付剤に関する。

さらに本発明は、上記熱可塑性ゴムがスチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体であり、さらに低分子量ポリイソブチレンの配合比率が60 : 40 ~ 75 : 25であることを特徴とする貼付剤に関する。

また、本発明は、前記した本発明の貼付剤に、さらにエデト酸又はその塩を配合することを特徴とするものでもある。

10

【0008】

より具体的には、本発明は、以下の事項に関する。

(1) 粘着基剤および支持体からなる貼付剤において、粘着基剤に3質量% ~ 30質量%の低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び/又は酸化チタンを含有し、実質的に水を含有しないことを特徴とする貼付剤。

(2) 低分子量ポリイソブチレンの配合量が、6質量% ~ 30質量%である前記(1)に記載の貼付剤。

(3) 低分子量ポリイソブチレンの配合量が、11質量% ~ 30質量%である前記(1)又は(2)に記載の貼付剤。

(4) 貼付剤の粘着基剤が、熱可塑性ゴムを含有するものである前記(1) ~ (3)のいずれかに記載の貼付剤。

20

(5) 熱可塑性ゴムが、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体である前記(4)に記載の貼付剤。

(6) 熱可塑性ゴムと低分子量ポリイソブチレンの配合比率が60 : 40 ~ 75 : 25である前記(4)又は(5)に記載の貼付剤。

(7) 貼付剤の粘着基剤中に含有される水酸化アルミニウムの配合量が、0.01質量% ~ 10質量%である前記(1) ~ (6)のいずれかに記載の貼付剤。

(8) 貼付剤の粘着基剤中に、さらに薬物を含有することを特徴とする前記(1) ~ (7)のいずれかに記載の貼付剤。

(9) 上記薬物が、非ステロイド系消炎鎮痛薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、サイトカイン遮断薬、禁煙補助薬、狭心症薬からなる群より選ばれるものである前記(8)に記載の貼付剤。

30

(10) 薬物が、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェン、フェルピナク、イブプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン、ロキソプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、パルデコキシブ、ニコチン、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等から選ばれる少なくとも1種である前記(8)又は(9)に記載の貼付剤。

(11) 薬物が、インドメタシンである前記(8) ~ (10)のいずれかに記載の貼付剤。

【0009】

40

(12) 粘着基剤中に熱可塑性ゴム及び低分子量ポリイソブチレンを含有し、実質的に水を含有しない粘着基剤及び支持体からなる貼付剤において、粘着基剤中にさらに水酸化アルミニウム及び/又は酸化チタンを含有させることを特徴とする貼付剤。

(13) 低分子量ポリイソブチレンの配合量が、粘着基剤全量に対して6質量% ~ 30質量%である前記(12)に記載の貼付剤。

(14) 低分子量ポリイソブチレンの配合量が、粘着基剤全量に対して11質量% ~ 30質量%である前記(12)又は(13)に記載の貼付剤。

(15) 熱可塑性ゴムと低分子量ポリイソブチレンの配合比率が60 : 40 ~ 75 : 25である前記(12) ~ (14)のいずれかに記載の貼付剤。

(16) 熱可塑性ゴムが、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体である前記

50

(1 2) ~ (1 5) のいずれかに記載の貼付剤。

(1 7) 貼付剤の粘着基剤中に含有される水酸化アルミニウムの配合量が、0 . 0 1 質量 % ~ 1 0 質量 % である前記 (1 2) ~ (1 6) のいずれかに記載の貼付剤。

(1 8) 貼付剤の粘着基剤中に、さらに薬物を含有することを特徴とする前記 (1 2) ~ (1 7) のいずれかに記載の貼付剤。

(1 9) 上記薬物が、非ステロイド系消炎鎮痛薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、サイトカイン遮断薬、禁煙補助薬、狭心症薬からなる群より選ばれるものである前記 (1 8) に記載の貼付剤。

(2 0) 薬物が、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェン、フェルピナク、イブプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン、ロキシプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、ニコチン、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等から選ばれる少なくとも 1 種である前記 (1 8)) 又は (1 9) に記載の貼付剤。

(2 1) 薬物が、インドメタシンである前記 (1 8) ~ (2 0) のいずれかに記載の貼付剤。

【 0 0 1 0 】

(2 2) 粘着基剤全量に対して 3 質量 % ~ 3 0 質量 % の低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び / 又は酸化チタンを含有してなる、実質的に水を含有しない粘着基剤を有する貼付剤における皮膚刺激改善剤。

(2 3) 水酸化アルミニウム及び / 又は酸化チタンを含有してなる、粘着基剤中に、熱可塑性ゴムと低分子量ポリイソブチレンを含有し、かつ実質的に水を含有しない粘着基剤を有する貼付剤における皮膚刺激改善剤。

【 0 0 1 1 】

本発明にかかる貼付剤は、粘着基剤を支持体の片面に直接または間接的に展膏した貼付剤である。

本発明の貼付剤における粘着基剤としては、実質的に水を含有しない粘着基剤であれば特に制限はないが、熱可塑性ゴムを含有する粘着基剤が好ましい。好ましい熱可塑性ゴムとしては、粘着成分として特に限定されるものではないが、例えば、シリコーン系、スチレン - イソブレン - スチレン系、スチレン - ブタジエン系、アクリル系、ビニルエーテル系、天然ゴム系、ポリイソブレン系、ウレタン系、ポリイソブチレン系、アクリル酸系重合体等の高分子物質が挙げられる。これらの高分子物質が粘着基剤中に含有される好ましい配合量は、1 0 ~ 9 0 質量 % であるが、その中でも熱可塑性ゴムの天然ゴム、ポリイソブレン系、スチレン - イソブレン - スチレン系、ポリイソブチレン等の所謂ジエン系のゴムの場合は 1 0 ~ 5 0 質量 % であることが好ましい。

なお、本発明の貼付剤における粘着基剤は実質的に水を含有しないものであり、ここで「実質的」とは、製造工程中で粘着基剤に意図的に水を配合する工程がないことをいい、製造原料等に含有されている水分などや、貼付剤の皮膚への適用中に汗等を粘着基剤が吸収した水分までを除くものではない。

【 0 0 1 2 】

本発明にかかる貼付剤の粘着基剤には、低分子量のポリイソブチレンを粘着基剤全量に対し特定の割合で含有することが好ましい。低分子量のポリイソブチレンを特定量含有することにより、貼付剤適用後、貼付剤を剥離する際に、角質層の剥離が極めて低く抑えられ、剥離の物理的刺激を著しく軽減するのである。

かかる低分子ポリイソブチレンの粘着基剤中の配合量は 3 質量 % ~ 3 0 質量 % が好ましく、さらに好ましくは、6 質量 % ~ 2 0 質量 % が好ましい。また、粘着成分、好ましくは熱可塑性ゴムに対する配合比率は 4 0 : 6 0 ~ 8 5 : 1 5 が好ましく、さらに好ましくは 6 0 : 4 0 ~ 7 5 : 2 5 である。3 0 質量 % を超えると膏体の凝集力低下が大きく、膏体残りが発生し、3 質量 % 未満であると、貼付剤を剥離するときの物理的影響によって皮膚刺激が強まる。

本発明における低分子量のポリイソブチレンとは、分子量 1 0 0 0 0 ~ 6 0 0 0 0 であ

10

20

30

40

50

るものをいい、かかるポリイソブチレンは常温で非常に粘稠な粘着性の半固体の性状を示すものである。

【 0 0 1 3 】

このような粘着基剤中に、水酸化アルミニウム及び／又は酸化チタンを配合することにより本発明の貼付剤の効果がさらに顕著に発揮されることとなる。

即ち、本発明は、実質的に水を含有しない粘着基剤、好ましくは粘着成分として熱可塑性ゴムを含有してなる粘着基剤に、分子量 1 0 0 0 0 ~ 6 0 0 0 0、好ましくは分子量 1 0 0 0 0 ~ 4 0 0 0 0 の低分子量ポリイソブチレンを粘着基剤全量に対して、3 質量% ~ 3 0 質量%、好ましくは 6 質量% ~ 3 0 質量%、1 1 質量% ~ 3 0 質量%、より好ましくは 6 質量% ~ 2 0 質量%、1 1 質量% ~ 2 0 質量%を配合し、さらに水酸化アルミニウム及び酸化チタンからなる群から選ばれる成分を少なくとも 1 種配合することを特徴とするものである。

10

本発明にかかる貼付剤の粘着基剤中には、水酸化アルミニウム及び／または酸化チタンが配合される。かかる水酸化アルミニウム及び／または酸化チタンを配合することにより、貼付剤を皮膚に適用した場合、または皮膚から剥離する場合における皮膚のカブレを著しく軽減することが可能である。特に薬物を粘着基剤中に配合する場合は、薬物に由来する皮膚刺激も著しく改善することが可能となる。

粘着基剤中に含有する水酸化アルミニウム及び／または酸化チタンの配合量は、それぞれ 0 . 0 1 質量% ~ 1 0 質量%であることが好ましく、さらに好ましくは 0 . 1 質量% ~ 8 質量%、特に好ましくは 0 . 5 質量% ~ 5 質量%である。0 . 0 1 質量%以下であれば、皮膚のカブレ抑制の効果が低下する傾向が見られ好ましくない。逆に、1 0 質量%以上であると膏体の凝集力の低下及び粘着力の低下が大きく好ましくない。

20

水酸化アルミニウムと酸化チタンは同時に配合されてもよく、一方が配合されてもよいが、薬物、特に消炎鎮痛剤であるインドメタシンに対しては、両方を配合することが好ましい。

【 0 0 1 4 】

好ましい本発明の態様としては、カブレや皮膚刺激を低減させるためには、熱可塑性ゴムとして、スチレン - イソプレンスチレンブロック共重合体及び低分子量ポリイソブチレンを上記の配合量で含有してなる、実質的に水を含有しない粘着基剤を用い、その基剤中に水酸化アルミニウム及び／又は酸化チタンをさらに配合することにより本発明の貼付剤の効果が顕著に発揮される。

30

さらに好ましい本発明の態様としては、粘着基剤にさらにエデト酸塩が配合されたものが挙げられる。エデト酸塩の配合量としては、粘着基剤全量に対して、0 . 0 1 質量% ~ 5 質量%、好ましくは 0 . 1 質量% ~ 5 質量%、より好ましくは 0 . 1 質量% ~ 3 質量%の範囲が挙げられるが、これに限定されるものではない。本発明におけるエデト酸塩としては、特に制限はなく、アルカリ金属塩やアルカリ土類金属などに各種の塩を使用することができるが、アルカリ金属塩、特にナトリウム塩が好ましい。好ましいエデト酸塩としては、エデト酸 2 ナトリウムが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

本発明で用いられる粘着基剤には、更に、従来から用いられている粘着付与剤、例えば、ロジン系樹脂〔エステルガム（荒川化学工業）、ハリエスター（ハリマ化成）、ペンタリン（イーストマンケミカル）、フォーラル（イーストマンケミカル）〕、テルペン系樹脂〔YSレジン（ヤスハラケミカル）、ピコライト（ルースアンドディルワース）〕、石油樹脂〔アルコン（荒川化学工業）、リガレッツ（イーストマンケミカル）、ピコラスチック（イーストマンケミカル）、エスコレッツ（エクソン）、ウイングタック（グッドイヤー）、クイントン（日本ゼオン）〕、フェノール系樹脂、キシレン系樹脂等が必要に応じて 5 0 質量%以下で配合されてもよい。

40

但し、例えば、粘着成分の高分子物質としてアクリル系基剤を使用する場合は、種類によってはそれ自体で十分に粘着性を有するので、そのような場合には上記粘着付与剤は使用する必要はない。

50

【 0 0 1 6 】

本発明の貼付剤の粘着基剤には薬物を配合することができる。配合される薬物としては、特に限定されず、例えば、アセトアミノフェノン、フェナセチン、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、アミノピリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、アンフェナクナトリウム、メピリゾール、インドメタシン、ピロキシカム、ロキソプロフェン、チアプロフェン、アセメタシン、フェルピナク、スリンダク、エトドラク、トルメチン、アンピロキシカム、アザプロパゾン、バルデコキシブ、ロフェコキシブ等の消炎鎮痛剤；ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、プレドニゾロン等のステロイド系抗炎症剤；塩酸ジルチアゼム、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド、タラジピル、ニコランジル、ニトログリセリン、乳酸プレニラミン、モルシドミン、硝酸アミル、塩酸トラゾリン、ニフェジピン等の血管拡張剤；塩酸プロカインアミド、塩酸リドカイン、塩酸プロプラノロール、塩酸アルブレノロール、アテノロール、ナドロール、酒石酸メトプロロール、アジマリン、ジソピラミド、塩酸メキシレチン等の不整脈用剤；塩酸エカラジン、インダパミド、塩酸クロニジン、塩酸ブニトロロール、塩酸ラベタロール、カプトプリル、酢酸グアナベンズ、メブタメート、硫酸ベタニジン等の血圧降下剤；クエン酸カルベタペンタン、クロペラスチン、タンニン酸オキセラジン、塩酸クロプチノール、塩酸クロフェダノール、塩酸ノスカピン、塩酸エフェドリン、塩酸イソプロテレノール、塩酸クロルブレナリン、塩酸メトキシフェナミン、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、塩酸クレンプテロール、フマル酸ケトチフェン等の鎮咳去痰剤；シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、マイトマイシンC、塩酸プロカルバジン、ドキシフルリジン、ラニムスチン等の抗悪性腫瘍剤；アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸プロピトカイン等の局所麻酔剤；プロピルチオウラシル、チアマゾール、酢酸メテロノン、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン等のホルモン剤；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、プロメタジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェニルピラリン等の抗ヒスタミン剤；ワルファリンカリウム、塩酸チクロピジン等の血液凝固阻止剤；臭化メチルアトロピン、スコポラミン等の鎮痙剤；チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム等の全身麻酔剤；プロムワレニル尿素、アモバルビタール、フェノバルビタール等の催眠・鎮痛剤；フェニトインナトリウム等の抗癲癇剤；塩酸メタンフェタミン等の興奮剤・覚醒剤；塩酸ジフェンドール、メシル酸ベタヒスチン等の鎮量剤；塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、メプロバメート、塩酸イミプラミン、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム等の精神神経用剤；塩酸スキサメトニウム、塩酸エペリゾン等の骨格筋弛緩剤；臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等の自律神経用剤；塩酸アマンタジン等の抗パーキンソン剤；ヒドロフルメチアジド、イソソルビド、フロセミド等の利尿剤；塩酸フェニレフリン等の血管収縮剤；臭化ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等の呼吸促進剤；臭化グリコピロニウム、プログルミド、塩酸セトラキサート、シメチジン、スピゾフロンの消化性潰瘍治療剤；ウルソデスオキシコール酸、オサルミド等の利胆剤；ヘキサミン、スバルティン、ジノプロスト、塩酸リトドリン等の泌尿生殖器及び肛門用剤；サリチル酸、シクロピロクスオラミン、塩酸コロコナゾール等の寄生性皮膚疾患用剤；尿素等の皮膚軟化剤；カルシトリオール、塩酸チアミン、リン酸リボフラビンナトリウム、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸アミド、パンテノール、アスコルビン酸等のビタミン剤；塩化カルシウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等の無機質製剤；エタンシラート剤の止血剤；チオプロニン等の肝臓疾患用剤；シアナミド等の習慣性中毒用剤；コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等の通風治療剤；トルブタミド、クロルプロパミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール、塩酸ブホルミン、インスリン等の糖尿病用剤；ベンジルベニシリンカリウム、プロピシリンカリウム、クロキサシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム、塩酸バカンピリシン、カルベニシリンナトリウム、セファロリジン、セフォキシチンナトリウム、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、硫酸カナマ

10

20

30

40

50

イシン、サイクロセリン等の抗生物質；イソニアジド、ピラジナミド、エチオナミド等の化学療法剤；塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、クエン酸フェンタニル等の麻薬；レフルノミド、オーラノフィンの疾患修飾性抗リウマチ薬；インフリキシマブ、エタネルセプト、アナキンラ等のサイトカイン遮断薬；ニコチン等の禁煙補助薬；ニトログリセリン等の狭心症薬等が挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本発明の貼付剤の粘着基剤中に配合される薬物としては、薬物の配合により皮膚刺激が増大するものが本発明の貼付剤の顕著な効果を発揮することができることから好ましい。このような薬物としては、例えば、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク、ジクロフェナク、イブプロフェン、スプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤などを挙げることができる。本発明の貼付剤は、特にインドメタシンを配合した貼付剤において著しい効果を発揮する。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の貼付剤には、前記してきた成分の他に、充填剤、抗酸化剤、架橋剤、安定化剤、防腐剤、吸収促進剤などを適宜配合することができる。

抗酸化剤としては、トコフェロール及びそのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアソニール等が好ましい。

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が好ましい。

20

架橋剤としては、熱硬化性樹脂（アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等）、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物のような有機系架橋剤や、金属または金属化合物のような無機系架橋剤が好ましい。

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましく、紫外線吸収剤としては、p - アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミン酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。

吸収促進剤としては、d - リモネン等のテルペン油、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレート、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸エステル、エイゾン、ピロチオデカン、オレイン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸等の脂肪酸またはその誘導体等が挙げられる。

30

【 0 0 1 9 】

また、本発明の貼付剤に用いられる支持体としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（例えばポリエチレンテレフタレート（PET））、ナイロン、ポリウレタン等のフィルム又はシート、或いはこれらの多孔体、発泡体、並びに紙、布、不織布、織布（編み布を含む）等の伸縮性又は非伸縮性の支持体より選択される。特に、貼付剤を体の間接等の動きが激しい部分に貼付することが目的の場合は伸縮性に富む織布または不織布を支持体として用いることによりカブレ、皮膚刺激を軽減させることが可能となる。

40

本発明の貼付剤の製造方法としては、従来公知の製造法によって容易に製造することができる。例えば、ゴム系粘着剤を基剤として用いたテープ製剤の場合、まず、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い、120～160 に加熱しながら基剤と、軟化剤および粘着付与剤等の他の成分とを混合し、次いで、薬効成分を熱分解しない温度で添加混合し粘着剤層形成用の混合物を調整する。そして、この混合物を、支持体としてのフィルム上に直接展延して粘着剤層を形成するか、あるいは離型処理された紙若しくはフィルム上に展延して粘着剤層を形成し、その上に支持体を載せて、粘着剤層を支持体上に圧着転写させてもよい。また、アクリル系粘着剤を基剤として用いたアクリル系テープの場合、基剤、薬効成分及び吸収促進剤等を溶剤に溶解又は分散した塗工液を支持体表面に直接塗布してからこれを乾燥して粘着剤層を形成することができる。このとき用いられる溶剤としては、

50

基剤、薬効成分等の構成成分を全て溶解可能なものが好ましく、例えば、トルエン、ベンゼン、及びキシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、並びに四塩化炭素、クロロホルム及び塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

水酸化アルミニウムとしては、結晶水の数、またその有無など結晶型に限定はなく、無水水酸化アルミニウム、板状晶水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムゲルなどを使用することができる。

また、酸化チタンとしては、結晶型に限定はなく、ルチル型やアナターゼ型などを使用することができる。

【発明の効果】

【0020】

10

本発明の貼付剤は、粘着基剤に低分子量ポリイソブチレン、並びに水酸化アルミニウム及び酸化チタンからなる群から選ばれる少なくとも1種の成分を配合させることにより、カブレの発生が著しく軽減され、かつ、薬物自体の皮膚刺激の少ない外用貼付剤を提供することができる。

【0021】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【実施例1】

【0022】

(貼付剤の作製)

20

実施例1～8として表1に示す処方で各成分(質量%)を均一に混合した混合物を、展延機を用いてポリエステルフィルムに厚さ100 μ mとなるように展延した粘着基剤を覆うように支持体を積層した後、所定の形状に裁断して実施例1～8の貼付剤を作製した。

【0023】

【表 1】

成分	比較例		実施例							
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8
インドメタシン	日局絆創膏	インドメタシン貼付剤 A	4	4	4	4	4	4	4	4
Ｌ-メントール			4	4	4	4	4	4	4	4
エデト酸２ナトリウム			－	1	－	1	－	1	1	1
水酸化アルミニウム			－	－	2	2	2	2	2	2
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体			19	19	20	21	19	19	20	20
高分子ポリイソブチレン			3	3	3	2	3	3	2	2
低分子ポリイソブチレン			10	10	11	6	10	10	8	11
脂環族飽和炭化水素樹脂			13	13	13	14	13	13	14	13
酸化チタン	流動パラフィン		3	3	－	－	3	3	－	－
			44	43	43	46	42	41	45	43
皮膚刺激指数 (SI 値)		5.2	17.2	15.5	15.0	15.0	8.6	6.9	10.0	5.0

【 0 0 2 4 】

上記の方法により製造した貼付剤（実施例 1 ～ 8）について、健康成人男性 30 名を対象にした 48 時間パッチテストを実施し、皮膚刺激性を評価した。

比較例 1 として日局絆創膏を、比較例 2 として従来のインドメタシン含有貼付剤（インドメタシン含有率 3.75 質量％）をそれぞれ使用した。

試験は、各貼付剤（大きさ：直径 1.5 cm の円状）を各人の背中に 48 時間貼付し、剥離後の皮膚刺激指数（SI 値）を求めるといった方法で行った。なお、皮膚刺激指数は須

10

20

30

40

50

貝式（皮膚、第27巻、第4号、昭和60年8月参照）により求めた。得られた結果を表1、図1、図2、及び図3に示す。各図の縦軸は皮膚刺激指数（S I 値）を示す。

【0025】

図1は、水酸化アルミニウムを配合していない実施例1及び2、並びに水酸化アルミニウムを配合した実施例5及び6についての試験結果を示すものである。この結果、水酸化アルミニウムの配合により皮膚刺激指数（S I 値）は、半分以下に減少することがわかった。なお、酸化チタンのみの配合（実施例1及び2）によっても、皮膚刺激指数（S I 値）は、比較例2のインドメタシン含有貼付剤の27.6に対して、15～17程度に減少することにもわかった。図2は、酸化チタンを配合していない実施例3と酸化チタンを配合した実施例5の試験結果を示すものである。この結果、酸化チタンの配合により皮膚刺激指数（S I 値）は15.0から8.6に減少することがわかった。また、水酸化アルミニウムの配合により、皮膚刺激指数（S I 値）は、27.6から15.0に減少することにもわかった。このように実施例の貼付剤は、粘着基剤中に水酸化アルミニウム及び/又は酸化チタンを含有することで皮膚刺激性が減少し、カブレの発生が抑制されていることがわかった。また、図3に示すように実施例の貼付剤は、粘着基剤中の低分子量ポリイソブチレンの含有量を増加させることで同様に皮膚刺激指数（S I 値）が減少することにもわかった。さらに、エデト酸塩の配合により皮膚刺激指数（S I 値）が減少することにもわかった（実施例3及び実施例8参照）。したがって、本発明によれば、皮膚のカブレが十分に抑制された貼付剤を提供することができる。

【産業上の利用可能性】

【0026】

本発明は、カブレの発生が著しく軽減され、かつ、薬物自体の皮膚刺激の少ない外用貼付剤を提供するものである。医薬産業や健康増進に関する産業における利用可能性を有している。

【図面の簡単な説明】

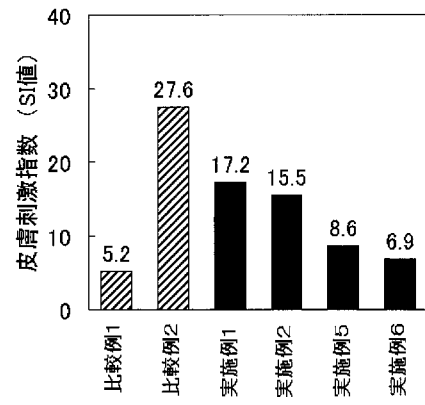
【0027】

【図1】図1は、本発明の貼付剤における水酸化アルミニウムの配合による試験結果を示すグラフである。

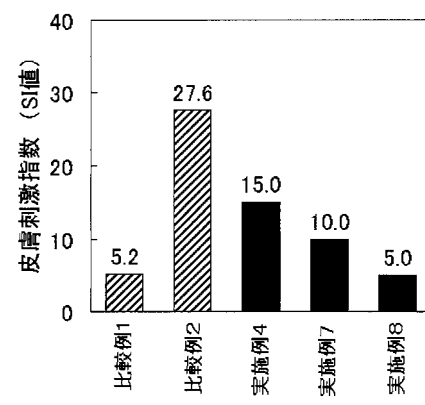
【図2】図2は、本発明の貼付剤における酸化チタンの配合による試験結果を示すグラフである。

【図3】図3は、本発明の貼付剤における低分子量ポリイソブチレンの配合による試験結果を示すグラフである。

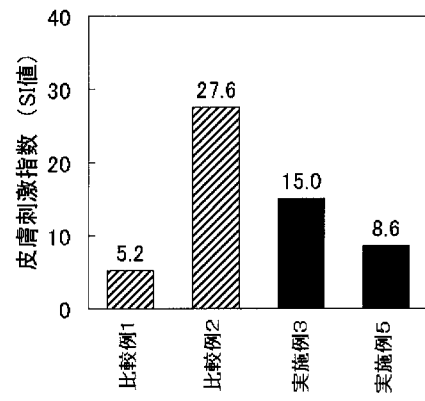
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/465 (2006.01)	A 6 1 K 31/465
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 1 4 5 0 5 2 (J P , A)
 特開平 0 6 - 1 2 5 9 7 7 (J P , A)
 特開平 0 6 - 0 0 0 2 0 1 (J P , A)
 特開平 0 6 - 1 5 4 3 0 4 (J P , A)
 特開 2 0 0 2 - 0 0 0 6 3 9 (J P , A)
 特開平 0 7 - 3 1 6 0 4 5 (J P , A)
 特開平 0 7 - 3 3 0 6 0 2 (J P , A)
 再公表特許第 0 1 / 0 6 8 0 6 1 (J P , A 1)
 特開 2 0 0 5 - 0 7 5 7 5 5 (J P , A)
 特開 2 0 0 4 - 2 5 6 3 9 6 (J P , A)
 特開平 1 0 - 1 5 8 1 8 6 (J P , A)
 特開平 0 5 - 2 7 1 0 5 6 (J P , A)
 特開 2 0 0 3 - 0 9 5 9 5 8 (J P , A)
 特開平 0 5 - 3 3 1 0 5 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 2
 A 6 1 K 9 / 7 0
 A 6 1 K 3 1 / 1 9 2
 A 6 1 K 3 1 / 1 9 6
 A 6 1 K 3 1 / 2 1
 A 6 1 K 3 1 / 3 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 6 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 4 1 5
 A 6 1 K 3 1 / 6 3 5
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 4 7 / 3 2
 A 6 1 P 2 9 / 0 0